Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité Berlin.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Kraus.)

Klinische Untersuchungen über perlingual zugeführtes Insulin bei Zuckerkranken.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

der

Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Georg Korbsch.

Breslau 1925.
Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.
Berichterstatter: Professor Dr. Minkowski.

Bis zur Entdeckung des Insulins durch Banting und Best beruhten die Erfolge der Diabetesbehandlung stets auf diätetischen Maßnahmen. In den letzten Jahren aber ist das Insulin in den Vordergrund der Therapie der Zuckerkrankheit getreten und bestimmt sie in schweren Fällen vollkommen. Um so unangenehmer machen sich bei länger dauernder Krankheit eine Reihe von recht lästigen Begleiterscheinungen der bis jetzt einzigen Applikationsart des Insulins, der Injektion, bemerkbar. Die Kranken sind wochen- und monatelang an den Arzt gebunden; denn nur in seltenen Fällen kann man die Injektion dem Patienten selbst überlassen; sie sind dadurch hinsichtlich ihrer schon durch die Diät erschwerten Ernährung und ihrer ganzen Zeiteinteilung sehr behindert. Schon die Injektion an und für sich bedeutet eine ständige psychische und physische Belastung des Patienten, zu der sich noch mitunter namentlich nach langer Behandlung und nach oftmaligen Injektionen an denselben Stellen das Auftreten von Hyperästhesien und die Bildung schmerzhafter Infiltrate hinzugesellen, so daß manche zunächst sehr willige Patienten zuletzt die Spritze verweigern. Man hat deshalb nach anderen Applikationsarten des Insulins gesucht. Hachen und Mills versuchten, es intestinal zu verabreichen; sie spritzten Kaninchen und Hunden Insulin in den freigelegten Dünndarm und beobachteten daraufhin ein Sinken des Blutzuckers; beim Menschen jedoch hatte eine perorale Verabfolgung des Insulins keine Wirkung — auch wenn es in Eiswasser gekühlt und mit der Duodenalsonde eingegeben wurde. Ähnliches berichten Mulin, Sutter und

Gibbs. Winter hat mit in Alkohol gelöstem Insulin bei Kaninchen gute Wirkungen erzielt; beim Menschen aber nur, nachdem er vorher durch Atropin die Fermentbildung in Magen und Darm gehemmt hatte. Sallen hat bei zwei jugendlichen Diabetikern einen Abfall der Harn- und Blutzuckerkurve durch in Öl gelöstes Insulin gesehen; diese Beobachtung bedarf jedoch noch der Nachprüfung. Alle diese Substitutionsversuche der Injektionsmethode sind vorläufig für den Kliniker bedeutungslos. So auch die perkutane Applikationsart, die sich in der Salizylmedikation nach Kretschmer sehr gut bewährt hat. Nach Telfer braucht man jedoch die vierzigfache Injektionsdosis an Insulin, um bei Kaninchen einen hypoglykämischen Symptomkomplex durch perkutane Applikation auszulösen; beim Menschen haben 100 E. Insulin perkutan noch keine meßbare Wirkung gehabt (Rennie); selbst bei Kindern mit ihrer zarten Haut sah Walgreen nach perkutaner Applikation in großen Dosen nur einen praktisch bedeutungslosen Erfolg. Ähnliches ergaben die Versuche von E. F. Müller. Auch die Applikation per Rectum und per Vaginam weist keine nennenswerten Erfolge auf. Besser steht es mit der Inhalation von verstäubtem Insulin. Laqueur und Grevenstuk sahen nach Insulin-Injektionen in die Trachea sogar früher Blutzuckersenkungen auftreten, als nach subkutaner Einspritzung. Heubner und de Jongh ließen mittels eines Inhalators verstäubtes, tricresolfreies Insulin einatmen; bei dieser Applikationsart waren, verglichen mit subkutanen Injektionen, die dreißigfachen Mengen Insulin nötig, um eine Blutzuckersenkung herbeizuführen. Auch Gänsslen fand, daß man pertracheal sehr große Dosen geben mußte, um eine befriedigende Insulinwirkung zu erzielen; Robitschek bemängelt deshalb mit Recht bei diesem Verfahren seine Kostspieligkeit und außerdem die Unmöglichkeit seiner Dosierung.

Eine neue Applikationsart des Insulins hat im vorigen

Jahre Bruno Mendel in die Therapie eingeführt, die perlinguale.

Diese Art, Arzeneien zu verabfolgen, muß in früheren Zeiten bereits bekannt gewesen sein, was man daraus schließen kann, daß 1798 Nikolai angibt, man könne Leuten, denen das Schlucken unmöglich wäre, Bisam früher als Exzitans bei Kollaps, als Antispasmotikum und Nervinum geben, auf die Zunge streichen, man brauche dann weniger, als wenn man es schlucken lasse.

F. Mendel ging unabhängig von dieser fast vergessenen Entdeckung von der Beobachtung aus, daß das Schlürfen von geringen Mengen von Likören und Weinen oder das Kauen von Tabak Intoxikationserscheinungen hervorzurufen vermag und daß es zu Phenol- und Zyankalivergiftungen durch die Mundhöhle kommen kann. Er bezweifelt deshalb die Behauptung Landois, das Pflasterepithel der Mundhöhle könne nicht resorbieren. Es ist hierzu natürlich nicht in gleicher Weise wie die Darmschleimhaut geeignet; jedoch ist eine Resorption durch die Mundhöhle sehr wohl möglich; es kommt dabei allerdings auf die chemische Struktur des applizierten Stoffes an. Nach Overson und Melzer beruht die Resorptionsfähigkeit eines Stoffes in erster Linie auf seiner Lipoidlöslichkeit oder seiner zytolytischen Eigenschaft; vor allem sind es die Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe und die CO_2-haltigen Flüssigkeiten, die sich als besonders leicht resorbierbar durch die Mundschleimhaut erweisen, im besonderen Morphium, Kodein, Skopolamin, Papaverin, Atropin, Pilokarpin, Kokain. Doch kann man noch eine ganze Reihe von Stoffen anderer Konstitution resorptionsfähig gestalten, wenn man sie in Alkohol, Chloroform oder einer CO_2-haltigen Flüssigkeit löst. Man hat auf diese Weise Medinal, Digitoxin, Strophantin, Strychnin und Nitroglyzerin resorbierbar gemacht. — Nun sind nicht alle Teile der Mundschleimhaut zur Aufnahme chemischer Stoffe in gleicher Weile geeignet; an erster Stelle steht die Zunge mit ihrem verhältnismäßig zarten Epithel, ihrer außer-

ordentlich großen Oberfläche und ihrem Reichtum an Blut- und Lymphgefäßen. Auch lassen sich ihrer Beweglichkeit und Rauheit wegen Medikamente leichter an ihr applizieren als an der derben, glatten und straffen Wangenschleimhaut. Die Zunge wird so das Hauptorgan dieser Medikationsart, die von ihr den Namen perlinguale führt. — Technisch löste F. Mendel die Frage einer genauen Dosierung und praktischer Handhabung perlingualer Medikamente dadurch, daß er Tabletten aus doppeltkohlensaurem Natron und Weinsäure herstellen ließ, die mit einer alkoholischen Lösung der anzuwendenden Drogen getränkt wurden. Hierbei leitete ihn die Überlegung, daß anorganische Alkaliverbindungen die Resorptionsfähigkeit der Schleimhäute steigern (Jacobi), daß CO_2-haltige Flüssigkeiten zytolytisch — d. h. ebenfalls resorptionssteigernd — wirken (Tappeiner, Hirsch, Mering) und daß schließlich die Kohlensäure die Geschmacksempfindung in leichter Weise lähmt, was bei manchen Medikamenten (Strychnin, Strophantin z. B.) wegen ihres bitteren Geschmacks erwünscht ist. Durch diese Tabletten ist eine sehr leichte und genaue perlinguale Medikation möglich geworden. Nachteilig ist es allerdings, daß man die Tabletten einige Minuten in die Zungenschleimhaut einmassieren muß, daß dabei störender Speichelfluß entsteht, und daß die Zungenschleimhaut bei längerer Behandlung überempfindlich und leicht entzündet wird. Außerdem stört bisweilen der bittere oder fade Geschmack mancher Medikamente. Perlingual ausprobiert wurden: von F. Mendel selbst Medinal, Kodein, Morphium, Atropin, Strychnin, Digitoxin und Strophantin, von Sandor und Großmann Nitroglyzerin, von Dreyer Medinal und Atropin (namentlich bei Kindern hat sich dieses bewährt), von Urbantschitsch Pyramidon. — Man fand bei allen diesen Untersuchungen, daß die perlinguale Art die Mitte zwischen Injektion und innerlicher Darreichung hielt, dabei aber die Nachteile beider umging.

Mendel ließ nun von Silten-Berlin, der auch der Hersteller der übrigen Perlingual-Tabletten ist, perlinguale Insulin-Tabletten, das Insulingual, herstellen. Zu diesen Insulingualtabletten mußte — ähnlich wie bei der Inhalationsmethode — Trockeninsulin (Laqueur) benutzt werden, um das reizend wirkende Tricresol auszuschalten. F. Mendel stellte mit diesem Insulingual eine Reihe von Versuchen an:

Er wandte es zunächst bei Kaninchen an, hatte hierbei aber einen Mißerfolg, den er auf zu geringe Dosen (6 und 9 E.) und die starke Alkaleszens des Speichels dieser Tiere zurückführt. Im Versuch mit einem Hunde erzielte er an einem Hungertage nach 45 klinischen Einheiten Insulingual eine Blutzuckersenkung von 114 auf 90 mg%. Im Selbstversuch erzielten er und seine Mitarbeiterin A. Wittgenstein auf 45 E.Igl. hin eine Blutzuckersenkung um 35% — ebenfalls an einem Hungertage; erst nach 12 Stunden und nach mehreren unklaren Schwankungen kehrte der Blutzuckerwert zur Norm zurück; es würde sich danach um eine sehr günstige protrahierte Wirkung handeln, wie man sie neuerdings durch Zusatz von Gummi zum Injektionsinsulin zu erreichen strebt (Burgers, Campbell). Wichtiger sind seine Versuche an Diabetikern, einem leichten und einem schweren Fall. Er verglich die Blutzuckerkurven, die er bei gleicher K.H.-Zufuhr (100 g) an zwei verschiedenen Tagen ohne und mit Insulingual erhielt; die Kohlehydrate wurden bei Fall 1 auf Mittag und Abendbrot (je 50 g), bei Fall 2 auf Frühstück, Mittag und Abendbrot (23, 50, 25 g) verteilt; dazu wurden am Insuligualtage bei Fall 1 zweimal je 50 E.Igl., bei Fall 2 20 und 30 E.Igl. gegeben; die Untersuchungen erstreckten sich jedesmal über 13 Stunden. Bei Fall 1 erzielte er einen Unterschied der Blutzuckerkurven des Insulingualtages gegen die des insulinfreien Tages um fast 70 mg% (maximal), bei Fall 2 um fast 25% (ebenfalls maximal) — bei fast gleichem Ausgangs- und Endwert. Auch die Zuckerausscheidung im Urin wurde in beiden Fällen außerordentlich günstig beeinflußt; ein deut-

licher Abfall des Polarisationswertes an den Insulingualtagen gegenüber den insulinfreien Tagen war zu verzeichnen. An einem 3. Fall zeigte Mendel, daß die Kohlehydrattoleranz bei dreifacher Dosis perlingualen Insulins die Höhe der Toleranz bei subkutaner Applikation erreichte, ja z. B. überragte und fast doppelt so hoch war als an den insulinfreien Tagen. Freilich blieben diese Mitteilungen nicht ohne Widerspruch; Umber hatte perlinguale Versuche mit flüssigem Insulin gemacht, Staub mit harten Insulinpillen; weder der eine noch der andere hatte eine praktisch verwertbare Wirkung beobachtet. Rosenberg fand, daß die sechsfache Dosis perlingualen Insulins der einfachen subkutanen gleichkomme, Blum jedoch gab es in Übereinstimmung mit Mendel von der zwei- bis dreifachen an. Es erschien deshalb von praktischer Bedeutung, das Insulingual auf seine klinische Verwertbarkeit hin nachzuprüfen, seine Wirkung zu beobachten, seine Vor- und Nachteile abzuwägen und die Indikation zu seiner Anwendung festzustellen.

Diese Untersuchung war insofern erschwert, als ein möglichst umfangreiches Material an stationären, d. h. unter ständiger Kontrolle stehenden Kranken dazu notwendig war. Die angestellten Beobachtungen erstreckten sich auf 17 Kranke, die aber nur zum kleinen Teil in der 2. medizinischen Klinik der Charité lagen, zum größten Teil in poliklinischer Behandlung standen; die Beobachtungen an den Vor- und Nachtagen waren dadurch sehr erschwert, zum größten Teil unmöglich gemacht. Man konnte nicht damit rechnen, daß die poliklinischen Patienten sich zur Doppeluntersuchung am übernächsten Tage wieder einfinden würden, vor allem damit nicht, daß sie die notwendige Diät halten würden; außerdem mußten die Untersuchungen an diesen Kranken auf möglichst wenige Stunden zusammengedrängt werden; die Absicht, Kurven des Urinzuckers aufzustellen, wurde gleich bei Beginn der Arbeit fallen gelassen, da man bei den poliklinischen Patienten hinsichtlich der Messung und öfteren Untersuchung des Harnes auf

Schwierigkeiten stieß. Wir beschränkten uns deshalb darauf, das Insulingual in seiner Wirkung auf den Blutzucker zu untersuchen und zwar A) im einfachen Nüchternversuch, B) mit Belastungsproben, C) im Vergleich zu Injektionen und schließlich D) in Tageskurven bei gleichbleibender Diät im Vergleich zu insulinfreien Tagen. Außerdem konnten noch die klinischen Erfahrungen an 4 stationär behandelten Patienten verwertet werden.

Auf Veranlassung von Privatdozent Dr. W. Arnoldi unternahm ich es, die Angaben von Mendel, Wittgenstein und Wolffenstein nachzuprüfen. Wir gingen zunächst etwas skeptisch an die Untersuchungen heran und beobachteten in einigen Nüchternversuchen, die sich nur über 1½—2 Stunden erstreckten, ob das Insulingual überhaupt resorbiert wird. Hierbei wurden in Doppeluntersuchungen nach der Methode von Hagedorn-Jenssen ½stündlich der Blutzuckerwert bestimmt. Die ersten 6 Kurven, die wir so erhielten, waren in einfachem Nüchternversuch an nicht vorbehandelten Patienten gewonnen.

Fall A) 1. Im Tagesurin hatte der Kranke 4% = 56 g Zucker. Der Blutzucker betrug 100 mg%. ½ Stunde nach 15 E. Insulingual sank der Blutzuckerwert auf 85, ½ Stunde später auf 58 und stieg nach einer weiteren halben Stunde auf 71 mg%.

Fall A) 2. Im Urin 2% Zucker; der Blutzuckerwert betrug 70 mg%. ½ Stunde nach 15 E. Insulingual stieg er auf 77, sank aber nach einer weiteren halben Stunde auf den Ausgangswert 70 und hielt sich weiterhin auf dieser Höhe.

Fall A) 3. Im Urin 3% Zucker. Der Blutzucker sank in ½ Stunde von 28 nach 15 E. Insulingual auf 59, in einer weiteren halben Stunde auf 58, und schließlich wieder nach einer halben Stunde auf 47 mg%.

Fall A) 4. 2,5% Zucker im Urin. Auf 15 E. Insulingual hin stieg der Blutzucker von 109 in einer halben Stunde zunächst auf 115, um nach einer weiteren halben Stunde auf 104 abzufallen, dann wieder bis zum Ausgangswert 109 zu steigen und sich weiterhin auf dieser Höhe zu halten.

Fall A) 5. 5% Zucker im Urin. Abfall der Blutzuckerkurve von 240 nach 30 E. Insulingual in ½ Stunde auf 150, in je einer weiteren halben Stunde Anstieg auf 188 und 200, auf dieser Höhe hielt sich der Blutzuckerwert.

Fall A) 6. Kein Zucker im Urin bei einer Diät von 60 g K.H. Abfall der Blutzuckerkurve von 155 in je $^1/_2$ Stunde auf 134, 121, 130 u. 140 auf 15 E Insulingual hin.

Diese erste Untersuchungsreihe zeigt, daß das Insulin perlingual tatsächlich resorbiert wird, und eine zum Teil geringe, zum Teil ganz beachtenswerte Senkung des Blutzuckerspiegels herbeiführt, — allerdings keine sehr lange andauernde; sie erstrecke sich höchstens über 2 Stunden.

Auf dieses Ergebnis hin gingen wir dazu über, Belastungsproben anzustellen; wir beobachteten in 4 Fällen die Insulingualwirkung nach einem Frühstück von 5 g Eiweiß, 20 g Fett und 10 g Kohlehydrate.

Fall B) 1. Im Urin betrug der Zucker 2,5%, im Blut nüchtern 78 mg%. Der Patient erhielt 15 E. Insulingual und nach einer Viertelstunde das Frühstück; der Blutzucker war ¼ Stunde später auf 98 gestiegen, fiel wieder nach einer halben Stunde auf 90 und stieg nach einer weiteren halben Stunde auf 97 mg%.

Fall B) 2. Urinzucker 2,3%. Die Blutzuckerkurve fiel vom Nüchternwert 148 trotz des Frühstückes nach 15 E. Insulingual auf 72, 64 und 60 (nach je ½ Stunde).

Fall B) 3. Urinzucker 0,5%. Zunächst stieg in diesem Falle der Blutzuckerwert vom Nüchternwert 100 ½ Stunde nach 30 E. Insulingual und eine Viertelstunde nach dem Frühstück auf 105, um je eine halbe Stunde später auf 95 und 83 zu sinken und am Schluß wieder auf 132 zu steigen.

Bei diesem wie den folgenden Fällen wurde auf eine Anregung des Herrn Oberarztes Dr. W. Arnoldi hin den Patienten verdünnte Salzsäure gegeben, bevor sie das Insulingual in die Zunge einrieben, einmal, um die schädliche Alkaleszens des Speichels zu vermindern, und dann, um bei längerer Anwendung eine geregelte Verdauung und damit eine glatte Zunge zu erzielen.

Fall B) 4. Urinzucker 1%. Bei derselben Versuchsanordnung wie im vorigen Falle stieg der Anfangswert der Blutzuckerkurve von 121 zunächst auf 182, um auf 112 zu fallen und darauf wieder auf 134 und schließlich auf 157 zu steigen.

Aus dieser Versuchsreihe ist zu sehen, daß das Insulingual bei geringer Kohlehydratbelastung gute Dienste zu leisten imstande ist.

Wichtigere Ergebnisse lieferte die nächste Versuchsreihe, die in Vergleichen der subkutanen und perlingualen Applikation des Insulins besteht. Es sind 6 Doppelversuche, bei denen wir unter gleichbleibender Diät jedesmal am 1. Tage 10 E. des amerikanischen Insulin-Boots spritzten, am nächsten Tage eine insulinfreie Pause einlegten und am übernächsten Tage 30 E. Insulingual gaben; an den Insulin-Tagen wurde der Blutzucker ½ stündlich während 2 bis 2½ Stunden untersucht — in 4 Fällen ohne, in 2 Fällen mit K.H.-Belastung. Diese Belastung bestand in dem oben angegebenem Frühstück.

Fall C) 1. Im Urin 4 und 3% Zucker. Durch die Injektion von 10 E. stieg der Blutzucker von 233 zunächst auf 256, um auf 170 und 132 abzufallen. 30 Einheiten Insulingual ergaben eine anfängliche Steigerung von 166 auf 196 und danach einen Abfall auf 148 und 147. Die Insulingualkurve ist also der des Insulins sehr ähnlich, nur flacher und weist im allgemeinen geringere Senkungstendenz auf.

Fall C) 2. (Im Urin 2 und 3%.) Vom Ausgangswert 150 mg% stieg der Blutzuckerwert nach 10 E. subkutan auf 196, sank darauf auf 70 und 75 ab. Die entsprechende Insulingualkurve hatte die Werte: 262, 216, 250 und 263. Der Vergleich beider Kurven lehrt, daß die Insulingualwirkung schneller eintritt, aber geringer und flüchtiger ist als die der dreifachen subkutanen Dosis.

Diese Wirkung zeigt sich auch in dem nächsten Falle C) 3. Die Insulinkurve (10 E. subkutan) hat folgende Werte: 128, 118, 77, 127, 128; die entsprechenden

Insulingualwerte (30 E.) sind: 209, 187, 188, 190 und 209. Während die Insulinkurve zwar flach ist, aber immerhin im ganzen eine Senkung um 50 zeigt, verläuft die Insulingualkurve noch flacher und unter einer sehr geringen, wenn auch schneller eintretenden Senkung.

Fall C) 4 zeigt ähnlich flache Kurven: Die des Insulins sinkt tiefer als die des Insulinguals; es scheint in diesem Falle, als ob das Insulingual eine protrahiertere Wirkung entfaltet hat. Die Werte sind nach Insulin: 86, 55, 71, 77 und 78, nach Insulingual: 82, 94, 82, 73, 61 (1% Urinzucker).

Es folgen noch 2 Fälle bei K.H.-Belastung.

Fall C) 5. (2% Zucker im Urin.) Der Blutzucker steigt eine halbe Stunde nach Injektion von 10 E. Insulin-Boots und eine Viertelstunde nach dem oben angegebenen Frühstück von 252 auf 190, 207 und 215, um auf 175 mg% abzusinken; die entsprechenden Insulingualwerte (30 E.) sind: 175, 165, 215, 200 und 200. Auch in diesem Fall scheint das Insulingual schneller gewirkt zu haben als das Insulin; seine Kurve weist einen viel geringeren Anstieg über den Ausgangswert auf. Man hätte hier die Beobachtungszeit länger ausdehnen müssen, um das weitere Absinken zu beobachten.

Fall C) 6. (Urinzucker 4 und 3%.) Nach Injektion und Frühstück steigt der Blutzuckerwert von 300 und 296 auf 340, sinkt aber dann sehr tief auf 162 und 150 ab; die Insulingualkurve verläuft dagegen fast in einer geraden Linie (255, 242, 243, 245, 266); die 30 E. Insulingual genügten gerade, um den Blutzucker trotz des Frühstückes in gleicher Höhe zu halten. Sie erwiesen sich — ähnlich wie im vorigen Falle — auch in dreifacher Stärke schwerer als das subkutane Insulin, dafür aber schneller wirksam.

Zusammenfassend kann man von der letzten Versuchsreihe sagen, daß das Insulingual auch in dreifacher Stärke noch nicht die Wirkung des subkutanen Insulins erreicht, daß es aber schneller als dieses wirkt, und bei kleinen Mahlzeiten einen

ausreichenden Ersatz der Injektion darstellt.

Die nächsten Versuche bilden eine Wiederholung und Nachprüfung der Mendelschen. Die Patienten erhielten an 4 Tagen eine gleichbleibende Diät von 1500 Kalorien und zwar 5 g Eiweiß, 20 g Fett und 10 g Kohlehydrate zum Frühstück, ferner zum Mittagbrot 30 g Eiweiß, 90 g Fett und 10 g Kohlehydrate und am Abend dasselbe wie zum Frühstück. Durch diese konstante Diät sollten für alle Untersuchungen möglichst gleiche Bedingungen geschaffen werden. Am 2. Tage wurde die Voruntersuchung ohne Insulin angestellt. Am 4. Tage wurden vor dem Frühstück und Mittagessen je 30 E. Insulingual verabreicht. Da es bei dieser Untersuchung darauf ankam, die großen Schwankungen des Blutzuckers innerhalb des ganzen Tages festzustellen, wurde nur in Abständen von 1—1½ Stunden den Patienten Blut zur Untersuchung entnommen. Die Versuchszeit betrug jedesmal 7 Stunden. Auf diese Weise wurden 8 Patienten untersucht, die zum Teil auf der Station lagen, zum Teil aus der Poliklinik kamen.

Fall D) 1. Am Vortage 2% Zucker im Urin. Der Blutzucker stieg eine Stunde nach dem Frühstück von 192 auf 275 und fiel darauf in je anderthalb Stunden auf 254 und 170, stieg nach dem Mittagessen auf 259 und fiel darauf auf 240 ab. Die entsprechenden Werte der Insulingualkurve sind: 169, 254, 218, 130, 150, 148. (An diesen Tagen 1,5 Urinzucker.) Man erkennt aus einem Vergleich beider Versuche deutlich eine Nivellierung der Kurve durch das Insulingual.

Ähnliches ergibt Fall D) 2. Am Vortage ergeben die unter gleichen Bedingungen vorgenommenen Blutzuckeruntersuchungen: 209, 257, 235, 180, 240, 233. Die Insulingualwerte sind: 194, 181, 259, 163, 167 und 162. Der Urinzucker betrug am Vortage 1%, am Insulingualtage 1,3%.

Noch deutlicher erkennt man die Einebnung der Blutzuckertageskurve durch das Insulingual an dem nächsten Falle D) 3. Der Urinzucker betrug jedesmal 2,5%. Die

Blutzuckerausgangswerte waren fast gleich: 262, 278, 239, 219, 220, 257, 225 am Insulingualtage und 259, 325, 290, 232, 250, 323, 263 mg% am Vortage waren die gefund. Werte.

In Fall D) 4 ein ähnliches Verhalten: Urinzucker an beiden Tagen 5%. Der Blutzucker betrug am Vortage 270, stieg eine Stunde nach dem Frühstück auf 421, sank in der nächsten Stunde auf 410 und nach anderthalb Stunden auf 390; darauf stieg er wieder nach 1½ Stunden (nach dem Mittagessen) auf 442, um wieder 1 Stunde später auf 397 und in einer weiteren Stunde auf 385 zu fallen. Die entsprechenden Blutzuckerwerte am Insulingualtage sind: 396, 398, 397, 379, 402, 358, 376. Die Insulingualkurve ist hier wie in den vorigen Fällen im großen und ganzen eine abgeflachte Wiedergabe der Vortagskurve.

Fall D) 5 weist ähnliche Verhältnisse auf. (Urinzucker 2,5 und 1%.) Die Blutzuckerwerte sind: Am Vortage 246, 282, 271, 300, 272 und 250, am Insulingualtage 269, 335, 287, 284, 309, 267 — bei stets anderthalb Stunden Zeitunterschied.

3 weitere Tagesuntersuchungen konnten nur zur Hälfte vollendet werden, da die Patienten zur 2. Blutzuckeruntersuchung nicht kamen. In diesen Fällen sollte am 2. Diättage zunächst die Insulingualwirkung untersucht werden und am 4. Tage erst eine Blutzuckerkurve ohne Insulingual gewonnen werden; man hätte aus einem Vergleich mit den vorigen Kurven sehen können, ob das Insulingual in seiner Nachwirkung auch noch am übernächsten Tage eine Senkung des Blutzuckers und zugleich eine Nivellierung der insulinfreien Tageskurve herbeigeführt hätte. Diese Untersuchung ist leider gescheitert, die so gewonnenen einfachen Insulingualkurven stellen nur eine Bestätigung der an den früheren Fällen gewonnenen Erfahrung dar, daß nämlich unter Insulingual nur geringe Schwankungen des Blutzuckerspiegels auftreten.

Man sieht aus diesen letzten Untersuchungsreihen, wie das Insulingual die durch die K.H.-Zufuhr hervorgerufenen Wellenberge des Blutzuckers abflacht — freilich bei sehr geringen Kohlehydratgaben. Es ist im ganzen eine Betäti-

gung der Ansicht Mendels, daß das Insulingual für die K.H.-armen Nebenmahlzeiten Anwendung finden müßte, während für die K.H.-reicheren Hauptmahlzeiten nach wie vor das Insulin unentbehrlich bleiben würde. Ein Vorteil würde sich daraus insofern ergeben, daß die Patienten nicht mehr so sehr an den Arzt und an die strenge Einteilung der Mahlzeiten gebunden wären.

Gestützt auf diese Untersuchungsergebnisse wandten wir das Insulingual an 4 stationär behandelten Kranken an.

Fall E) 1 (leichte Altersdiabetes, 63 Jahre alt). Pat. kam mit 7% Urinzucker zur Aufnahme; unter einer Diät von 1500 Kalorien (75 g K.H., 100 F., 50 E.) sank der Zuckergehalt am 5. Tage auf 0%, um nach 2 weiteren Diättagen wieder auf 2% zu steigen. Jetzt setzte die Insulingualtherapie ein. (2 Tabletten = 30 E. p. d.) Der Urinzucker sank nach 2 Tagen auf 0%, der Blutzucker von 140 mg% auf 120. In diesem Stadium hielt sich der Pat. bis zur Entlassung. Er blieb auch bei späteren gelegentlichen Kontrollen zuckerfrei.

Fall E) 2 (30 Jahre alt). Pat. kam mit 5,5% Zucker im Urin zur Aufnahme. Unter einer Diät von durchschnittlich 1400 Kalorien (50 g K.H.) sank der Urinzucker in 5 Tagen auf 3%. Jetzt setzte die Insulingualtherapie ein (60 E.), innerhalb dreier Tage war der Urin zuckerfrei und der Blutzucker von 230 auf 180 gefallen; die Diät wurde auf 2000 Kalorien erhöht, worauf Pat. mit einer geringen Zuckerausscheidung reagierte, die innerhalb von 4 Tagen verschwand; der Blutzucker war nach einem Anstieg auf 209 auf 121 gefallen, der Pat. blieb dauernd zuckerfrei.

Fall E) 3 (36 Jahre alt). 9% Urinzucker bei der Aufnahme. Der Pat. wurde auf eine Diät von 1500 Kalorien gesetzt. Der Urinzucker fiel daraufhin nach 3 Tagen auf 3,5%, um aber nach 2 Tagen wieder auf 4 und 5% zu steigen. Er bekam jetzt Insulingual; unter 30 E. p. d. sank nach 3 Tagen der Blutzucker von 170 auf 97 mg%. Der Urinzucker fiel von 5 auf 2,2% herab, stieg aber, als man das Insulingual wegließ, auf 3% (der Blutzucker auf 135). Der

Pat. erhielt jetzt 60 E. Insulingual (je 15 E. vor dem Frühstück und Abendbrot, 30 E. vor dem Mittagessen), bekam aber ¼ Stunde, nachdem er die 30 E. genommen hatte, einen typischen hypoglykämischen Symptomenkomplex, der auf K.H.-Gaben schnell vorüberging. Daraufhin erhielt er an den nächsten Tagen nur 45 E.; der Urinzucker fiel nach 3 Tagen auf 1%, der Blutzucker auf 125. — In diesem Stadium wurde der Patient auf eigenen Wunsch entlassen.

Fall E) 4 (35 Jahre alt). Er bietet nur insofern Interesse, als es sich um einen insulinrefraktären Patienten handelt. Auf Injektionen von größeren Dosen Insulin (Boots und Kahlbaum) reagierte er nicht. (Im Anfang seiner stationären Behandlung hatte eine geringe Insulinwirkung bestanden.) Unter Insulingual konnte man einen deutlichen, wenn auch geringen Abfall der Blut- und Urinzuckerwerte beobachten; doch nach wenigen Tagen war der Patient auch gegen Insulingual refraktär.

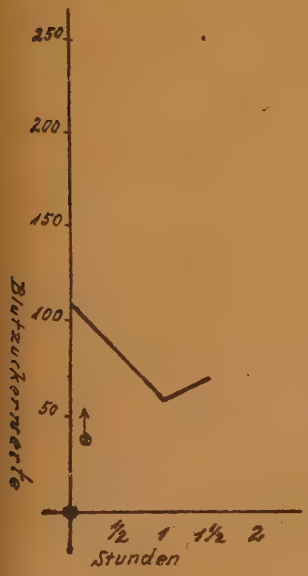
Diese Beobachtungen zeigen, daß eine Wirkung des Insulinguals tatsächlich vorhanden ist. Freilich reicht das Insulingual in schweren Fällen nicht aus, andererseits ist es aber in leichten Fällen ein gewisser Ersatz der Injektion.

Zusammenfassend kann man über alle diese Untersuchungen bemerken, daß die Angaben von Mendel, Wittgenstein und Wolffenstein im großen ganzen bestätigt werden. Freilich ist das Insulingual in dreifacher Stärke noch nicht der subkutanen Wirkung gleich. Seine Wirksamkeit ist nach unseren Versuchen wesentlich geringer.

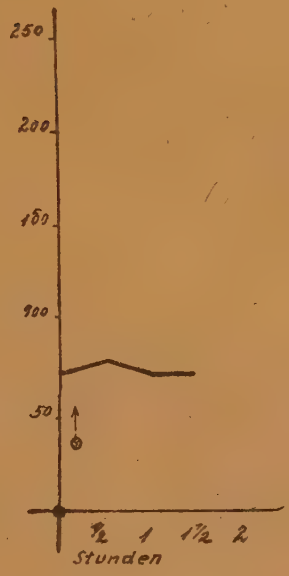
Für die Anwendung in der Praxis wäre zu fordern: eine gleichmäßige Zubereitung der Insulingualtabletten aus vorzüglichem Ausgangsmaterial, leichter Zerfall bei Verreibung auf der Zunge, sowie Herstellung von Tabletten mit größeren Insulinmengen. Unter diesen Vorbedingungen könnte die Anwendung bei leichtem und mittelschwerem Diabetes für einzelne Kranke in Erwägung gezogen werden.

Versuchsreihe A.

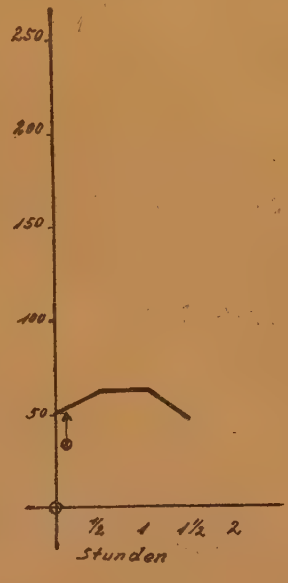
Fall 1. (1% Urinzucker)

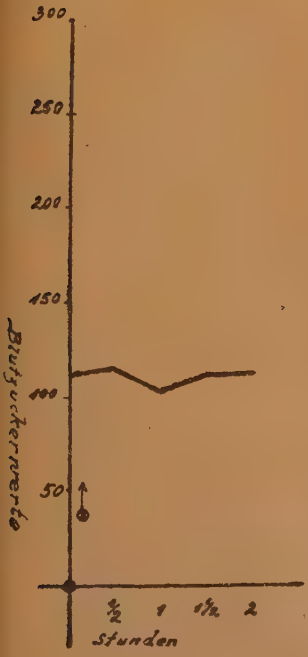


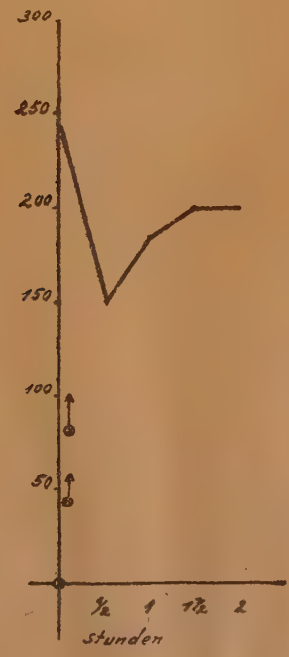
Fall 2. (2% Urinzucker)

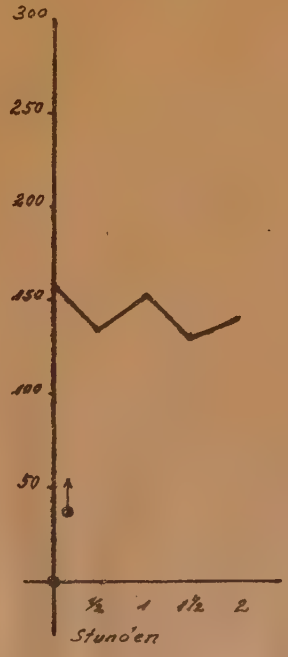


Fall 3. (3% Urinzucker)





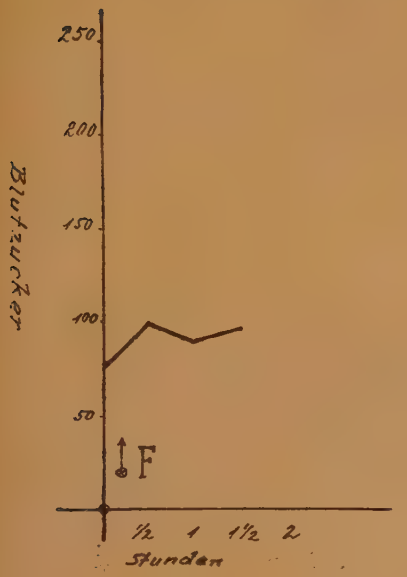




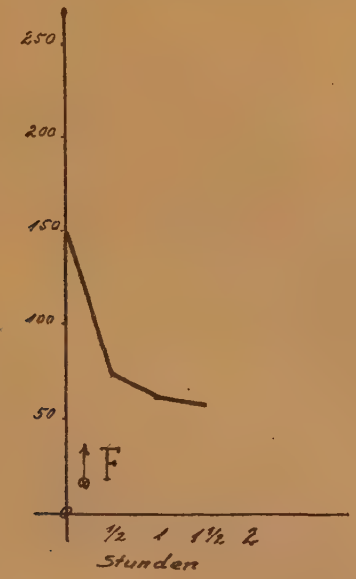
Zeichen: ⊙ = 15 E = 1 Tablette Insulingual

Versuchsreihe B.

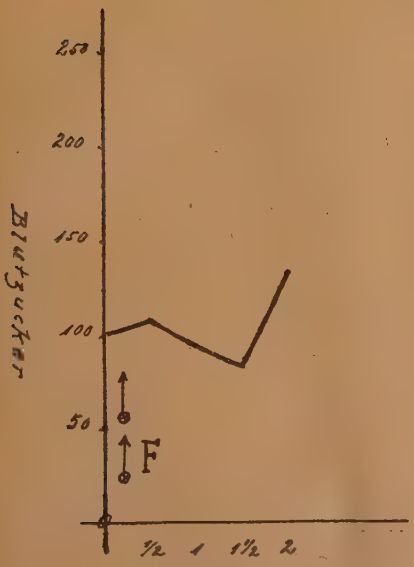
Fall 1 (Urinzucker 2,5%)



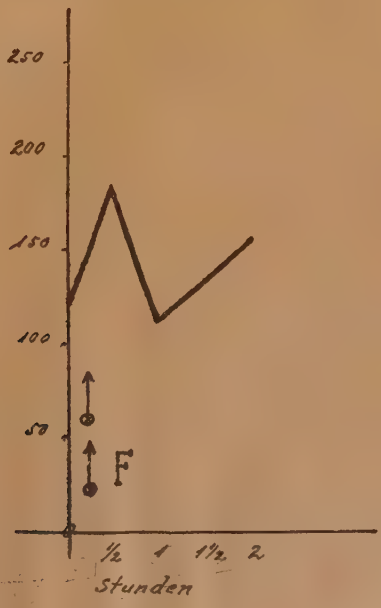
Fall 2 (Urinzucker 2,3%)



Fall 3 (Urinzucker 0,5%)



Fall 4 (Urinzucker 1%)

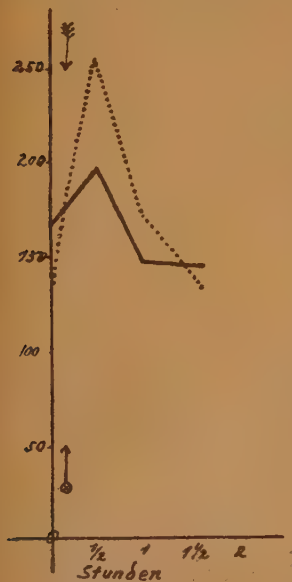


Zeichen: ↑ = 15 E = 1 Tablette Insulingual

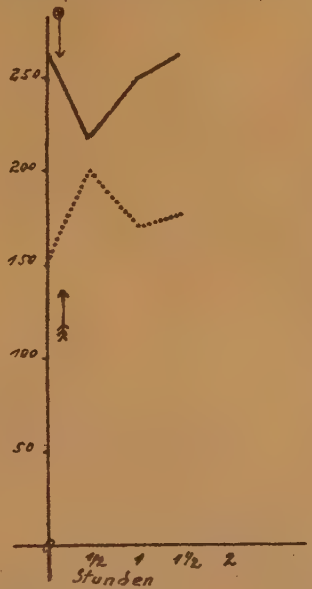
F = Frühstück von 5g Eiweiß + 20g Fett + 10g Kohlehydrate

Versuchsreihe C.

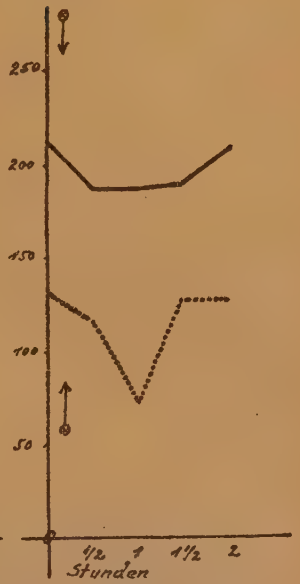
Fall 1 (3 u. 4% Urinzucker)



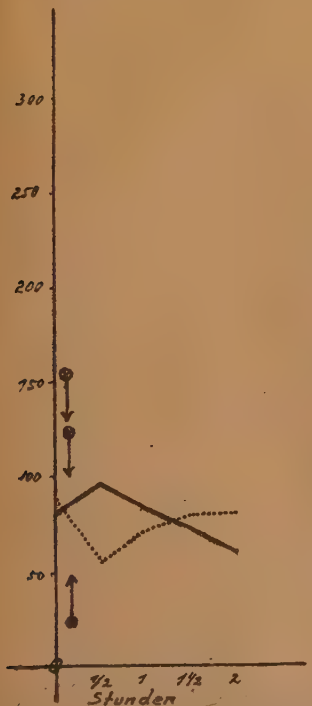
Fall 2 (2 u. 3% Urinzucker)



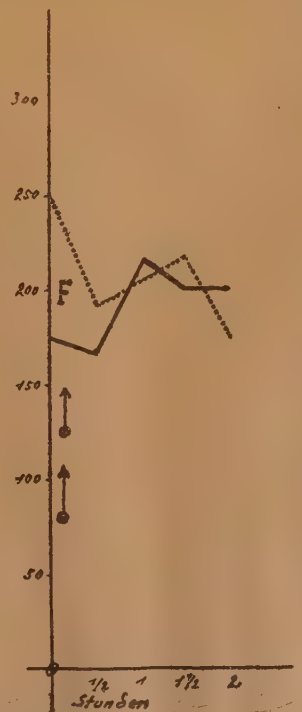
Fall 3



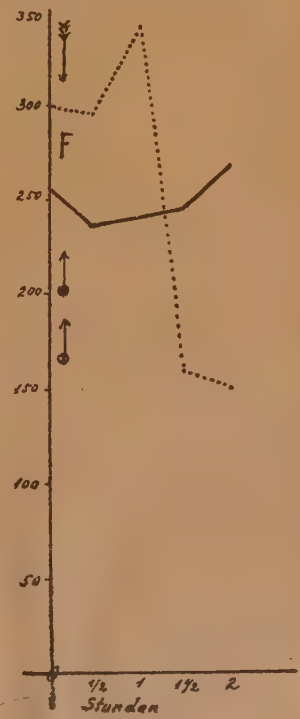
Fall 4 (1% Urinzucker)



Fall 5 (2% Uriazucker)



Fall 6 (4 u. 3% Urinzucker)



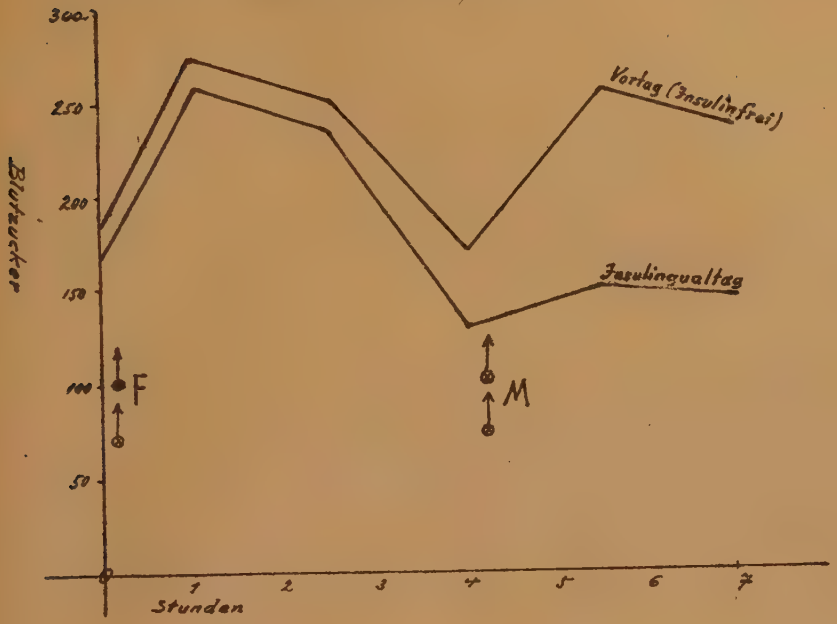
Zeichen: = 15 E = 1 Tablette Insulingual | —— = Insulingualkurve

= 10 E = Insulin subkutan | ..... = Insulinkurve

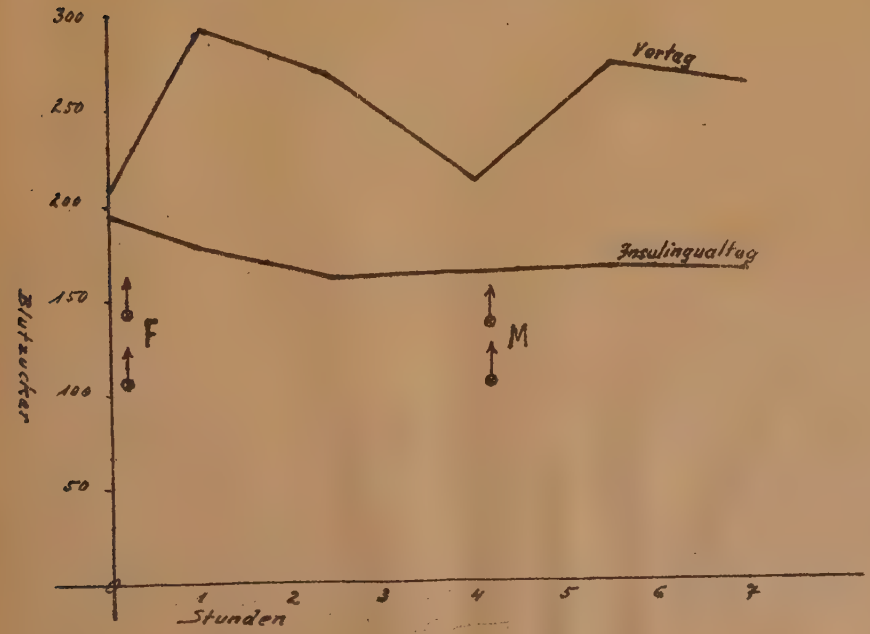
F = Frühstück von 5 g Eiweiß + 20 g Fett + 10 g Kohlehydrate.

Versuchsreihe D.

Fall 1 (2 und 1,5 % Urinzucker)



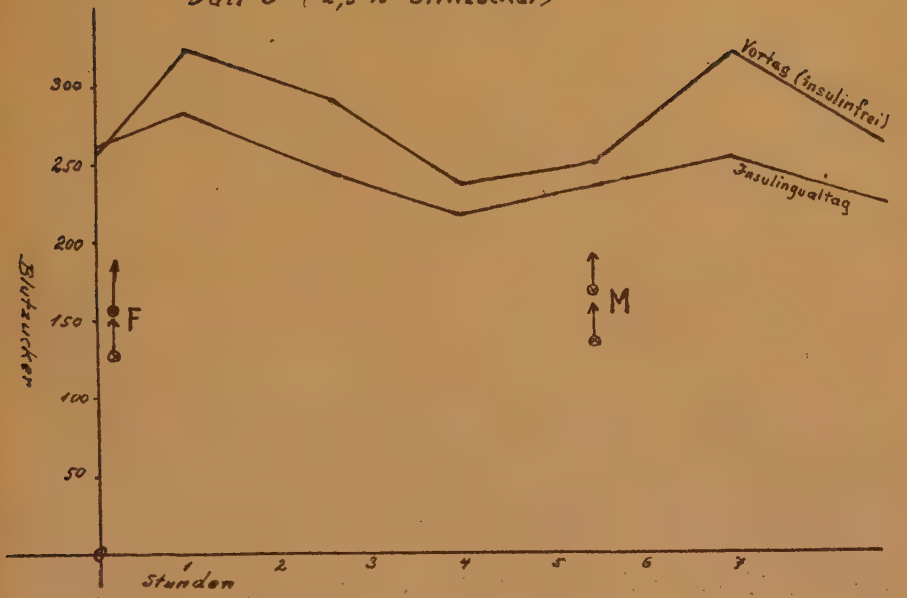
Fall 2 (1 und 1,3 % Urinzucker)



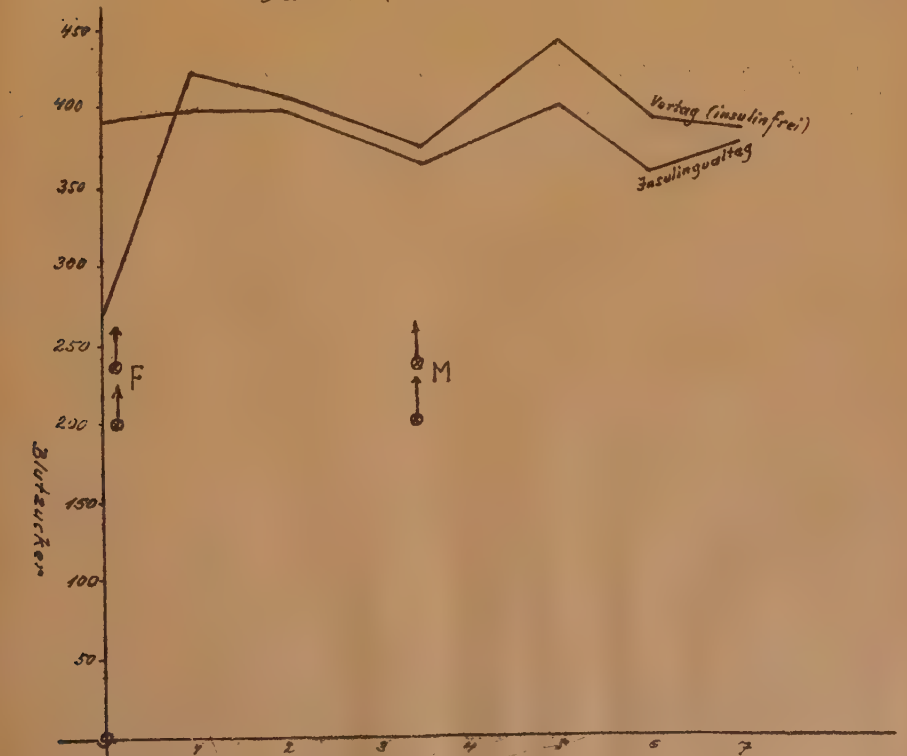
Zeichen: ♂ = 15 E = 1 Tablette Insulingual
F = Frühstück (5 g Eiweiß + 20 g Fett + 10 g Kohlehydrate)
M = Mittagbrot (30 g " + 90 g " + 10 g ")

Versuchsreihe II.

Fall 3 (2,5 % Urinzucker)



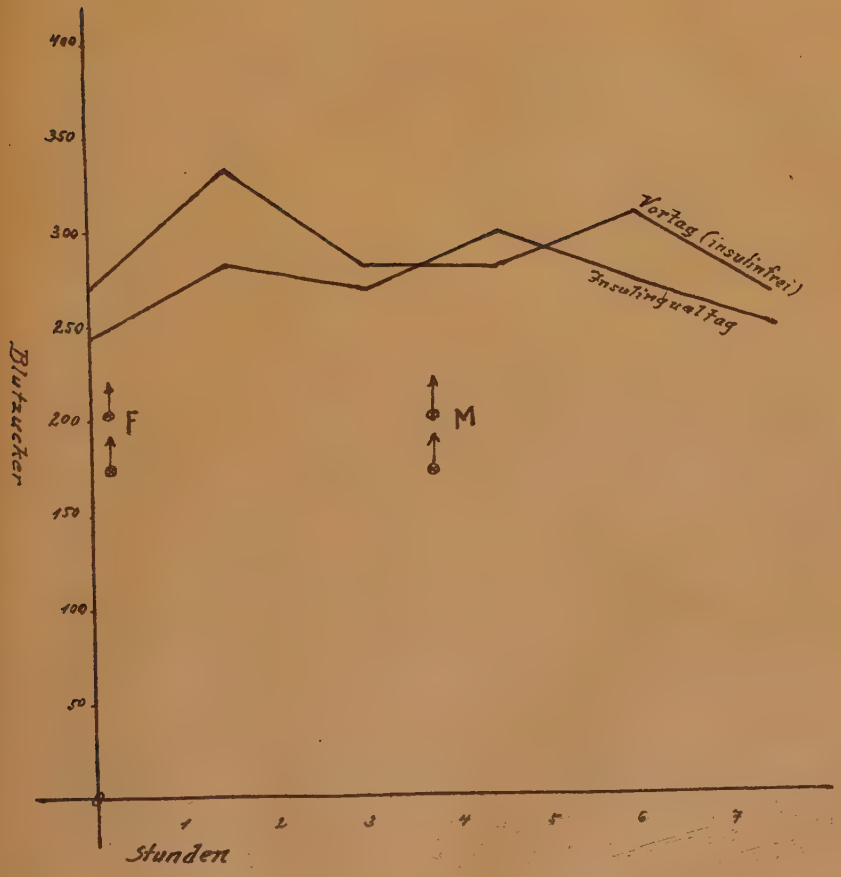
Fall 4 (5% Urinzucker)



Zeichen: ♂ = 15 E. 1 Tablette Insulingual
F. = Frühstück (5g Eiweiß, 20g Fett, 10g Kohlehydrate)
M. = Mittagbrot (30g " 90g " 10g ")

Versuchsreihe II

Fall 5 (Urinzucker 2,5 und 1%)



Zeichen:

♪ = 15 E = 1 Tablette Insulingual

F = Frühstück (5g Eiweiß, 20g Fett, 10g Kohlehydrate).

M = Mittagbrot (30g " , 90g " , 10g ").

Literatur.

Gaensslen, Über die Inhalation von Insulin. Klin. Wochenschr. 1924.

Hachen und Mills, Wirkung der intestinalen Zufuhr von Insulin. American journ. of physiol. 1923, Referat in der Klin. Wochenschr. 1924.

Heubner, de Jongh, Laqueur, Über Inhalation von Insulin. Klin. Wochenschr. 1924.

Kretschmer, Perkutane Salizylbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1925.

Laqueur und Grevenstuk, Über die Wirkung intratrachealer Zufuhr von Insulin. Klin. Wochenschr. 1924.

Mendel, Felix, Essen, Die perlinguale Applikation der Medikamente. Münch. med. Wochenschr. 1922.

Mendel, Bruno, A. Wittgenstein und E. Wolffenstein, Die perlinguale Applikation des Insulins. Klin. Wochenschr. 1924.

Müller E. F., Die Bedeutung der Haut für die Insulinwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1924.

Robitschek, Über die Wirkung der Inhalation verstäubten Insulins. Mediz. Klinik 1925.

Salen, Einige Versuche mit peroraler Darreichung von Insulin. Acta med. cand. 1924. Referat in der Klin. Wochenschr. 1924.

Lebenslauf.

Ich, Georg Martin Hans Korbsch, preußischer Staatsangehöriger, bin geboren am 1. Oktober 1898 zu Krappitz O/S. als Sohn des Sanitätsrates Dr. Bonaventura Korbsch, gebürtig aus Breslau, und seiner Ehefrau Adelheid, geborene Rutsch, gebürtig aus Stäffisburg, Kanton Bern.

Ich besuchte 3 Jahre lang die Volksschule in Krappitz, hatte 1 Jahr lang Privatunterricht, besuchte darauf 5 Jahre das städtische Realgymnasium zu Neisse und 4 Jahre das städtische Realgymnasium am Zwinger zu Breslau, wo ich zu Ostern 1918 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte darauf in Breslau 10 Semester lang Medizin und bestand hier im Sommersemester 1923 das Staatsexamen. Seit dem Winter 1923/24 bin ich als Praktikant im Krankenhaus Allerheiligen und jetzt in Herrnprotsch tätig.